STANFORD UNIVERSITY LIBRARY NOV 5 1912
Lane Medical Library

Die Salversanbehandlung metasyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems.

(Dementia paralytica und Tabes dorsalis.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

von

Tauba Simchowicz-Mendelsburg

aus Warschau.

Tag der Promotion: 25. März 1912.

Hermann Blanke's Buchdruckerei und Verlag
Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstrasse 9.

212

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Die Behandlung der Dementia paralytica und Tabes dorsalis richtet sich in der Hauptsache nach der Aetiologie dieser beiden Krankheiten und deckt sich daher in dieser Beziehung mit der Therapie der Syphilis selbst.

Der aetiologische Zusammenhang zwischen Dementia paralytica bezw. Tabes dorsalis und Syphilis ist bereits im Jahre 1875 von Fournier behauptet worden. In Deutschland haben zuerst Mendel, dann Erb und Moebius die Paralyse und Tabes als metasyphilitische Erkrankungen erklärt. In neuester Zeit wurde dann durch exakte serologische, cytologische und chemische Untersuchungen neues Licht in die Tabes resp. Paralyse-Syphilis-Frage gebracht. Dabei hat sich die interessante Tatsache ergeben, dass bei der Paralyse und Tabes, ähnlich wie bei anderen syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems, Veränderungen der Cerebro-Spinal-Flüssigkeit, Vermehrung der Globuline, Lymphocytose, nachweisbar sind. Die Wassermannsche Methode des Nachweises einer früher bestandenen Syphilis durch Komplementbindung gibt, wie zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, auch bei der Dementia paralytica und Tabes in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein positives Resultat im Sinne einer vorausgegangenen Syphilis. Die Wassermann sche Reaktion fällt bei typischer Dementia paralytica im Blutserum fast ausnahmslos positiv aus, ebenso im Lipuor cerebro spinalis.

(Wassermann und Plaut). Bei der Tabes ist sie dagegen nicht so konstant, jedoch in ca. 70% der Fälle im Blute positiv nachzuweisen, in 30% im Liquor cerebro spinalis. Der Zusammenhang der Tabes-Paralyse mit einer früher vorhanden gewesenen Syphilis wird somit jetzt fast ausnahmslos von allen Psychiatern und Neurologen anerkannt und kann wohl als feststehende Tatsache betrachtet werden.

In welcher Weise nun aber die Syphilis auf das Zentralnervensystem einwirkt und die Erscheinungen einer Tabes und Paralyse sich etablieren, ist bis jetzt noch nicht aufgeklärt. Wir wissen nur mit Sicherheit, dass die Tabes und Paralyse keine gewöhnlichen tertiär-syphilitischen Erkrankungen darstellen.

Ueber die Art des Zusammenhanges dieser Krankheiten mit der Syphilis existieren mancherlei Hypothesen.

So nehmen Edinger und mit ihm auch andere Autoren an, dass die Syphilis nur schwächend auf das Nervensystem einwirke, und dass andere Momente, wie Hyperfunktion des Grosshirns oder Rückenmarks bei vorausgegangener Lues die Hauptrolle bei der Entstehung einer Tabes und Paralyse spielen. Diese Theorie dürfte kaum noch Anhänger finden. Die meisten Autoren schliessen sich der Ansicht Strümpells an, welcher erklärt, dass Tabes und Paralyse durch gewisse chemische Gifte hervorgerufen, dass diese „Toxine“ erst im Verlauf der syphilitischen Erkrankungen gebildet werden und somit ihre spezifische degenerative Wirkung bei der Tabes in erster Linie auf die Hinterstränge des Rückenmarks, bei der Dementia paralytica auf die Grosshirnrinde entfalten können.

Dementia paralytica und Tabes dorsalis sind demgemäss als Nachkrankheiten der Syphilis anzusehen

und als solche werden sie als post- oder metasyphilitische Erkrankungen des Zentralnervensystems bezeichnet (Moebius).

Wenn somit der aetiologische Zusammenhang zwischen Dementia paralytica und Tabes mit der Lues als feststehend gelten kann, so ist doch in Bezug auf die Therapie dieser Krankheiten die Wirksamkeit der spezifischen antiluetischen Kur recht zweifelhaft. Die Ansichten verschiedener Autoren gehen darüber auseinander. Während eine Gruppe von Neurologen von der spezifischen Behandlung der Dementia paralytica und Tabes klinische Erfolge erzielt haben (Ziehen, Mendel, Erb, Neisser, Zimssen, Redlich u. a.), gibt es andererseits Autoren, die von der spezifischen Therapie nur schädliche Wirkungen gesehen haben und die Hg-Jod-Therapie aufs energischste widerraten (Kraepelin, Kraft-Ebing, Oppenheim u. a.). Schliesslich haben einige Kliniker von der spezifischen Therapie weder Nutzen noch Schaden gesehen (Moebius, Strümpell). Dabei mag nicht unerwähnt bleiben, dass eine ganze Anzahl von Forschern entschiedene Gegner der merkurialen Kur sind, sich aber für eine Jodkur aussprechen, so Senator, Heilbronner u. a.

Die Gegner der spezifischen Behandlung stützen sich auf die pathologisch-anatomischen Befunde, welche bei metasyphilitischer Erkrankung des Gehirns und Rückenmarks erhoben werden, und erklären die degenerativen Veränderungen des Zentralnervensystems, wie sie stets gefunden werden, nicht mehr einer Regeneration für fähig. Erfahrungen mit anderen Giften jedoch, die ähnliche degenerative Prozesse im Nervensystem auslösen, beispielsweise dem Blei, lehren, dass mit Aufhören der Giftzufuhr auch die schädlichen Wirkungen ausbleiben, und vorhanden gewe-

sene Funktionsstörungen beseitigt oder ausgeglichen werden können (E r b).

So wäre es auch sehr wohl denkbar, dass durch die spezifische Therapie der Paralyse und Tabes die im Körper zirkulierende Toxine zerstört bezw. ihre zerstörende Wirkung auf das Nervensystem gehemmt und dadurch eine wesentliche Besserung bezw. ein Stillstand des Prozesses erzielt werden könne. Wenn auch bereits stark degenerierte Bahnen des Rückenmarks und des Gehirns einer Regeneration mit Herstellung der Funktion nicht mehr fähig sind, so wäre doch therapeutisch schon viel erreicht, wenn es gelänge, das Weiterschreiten des Prozesses wirksam aufzuhalten. Daher verfolgen Psychiater wie Neurologen mit grösstem Interesse jeglichen Fortschritt der modernen Syphilisbehandlung, und es ist durchaus nicht als ein Zufall anzusehen, dass das neue E h r l i c h sche Mittel zur Bekämpfung der Syphilis, das Salvarsan, zuerst in der psychiatrischen Praxis auf seine antisyphilitische Kraft hin erprobt worden ist.

Das Salvarsan von E h r l i c h - Hata stellt das Ergebnis langjähriger, planmässiger und zielbewusster parasitologischer Forschung dar.

Die sogenannte Immunotherapie, durch welche dem Körper antitoxische Stoffe einverleibt werden, die im Tierorganismus künstlich erzeugt sind, hat bisher bei der Lues gänzlich versagt.

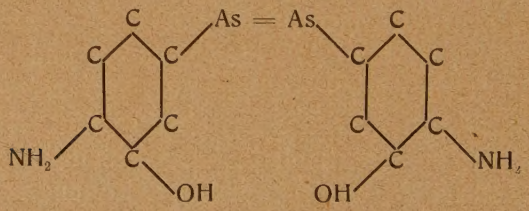
Aufgabe der Chemotherapie, die in E h r l i c h ihren bedeutendsten Vertreter hat, ist es, antitoxische Stoffe ausserhalb des tierischen Organismus aufzufinden und auf rein chemischem Wege herzustellen. Dieselben müssen dann imstande sein, Parasiten abzutöten, ohne dabei den Organismus selbst irgendwie

anzugreifen oder zu schädigen. So konnte Ehrlich feststellen, dass zwischen bestimmten Gruppen chemischer Körper und bestimmten Gruppen von Parasiten eigenartige Beziehungen existieren, und dass die in Frage kommenden Parasiten nur von solchen Stoffen unschädlich gemacht oder getötet werden können, zu denen sie diese vorerwähnten chemischen Beziehungen haben. Derartige Stoffe bezeichnet Ehrlich als parasitotrope. Es hat sich nun erwiesen, dass gegenüber den Trypanosomen, zu denen auch der Syphiliserreger gezählt wird, die Arsenpräparate sich „parasitotrop" verhalten, und es galt nun, solche Arsenverbindungen herzustellen, welche starke spezifisch antiparasitäre Wirkung entfalten, ohne dabei im tierischen Organismus eine andere unerwünschte toxische Wirkung auszuüben. Zu diesen Stoffen gehört zunächst die arsenige Säure, welche jedoch die an sie gestellten Forderungen nur in sehr geringem Masse erfüllte; dann folgte das Atoxyl, von Uhlenhuth, als spezifisches Mittel gegen Syphilis empfohlen. Dieses Präparat hat sich aber in der Praxis nicht bewährt, vor allem wegen der häufig beobachteten schädlichen Nebenwirkungen, die es hervorzurufen imstande ist (Sehnervenathrophie). Ehrlich hat sich dann des Atoxyls angenommen und versucht, dieses Arsenpräparat zu entgiften. So entstand das essigsaure Salz des Atoxyls, das Arsacetin. Aber auch dieses zeigte, wie klinische Beobachtungen ergaben, nicht selten bedenkliche Nebenerscheinungen. Einen schon wesentlichen Fortschritt in der Ehrlich'schen Forschung stellt das Arsenophenylglycin dar, welches gegen experimentell erzeugte Spirillenerkrankungen spezifische Wirkung entfaltet. Dieses und die vorerwähnten Präparate wurden von Ehrlich nur als Vorstufe einen noch aufzufindenden idealen Antisyphilitikums

betrachtet. Als solches glaubte nun Ehrlich, das von ihm in allerneuester Zeit hergestellte Salvarsan ansprechen zu dürfen. Dies Präparat ist imstande, wie Ehrlichs Mitarbeiter Hata im Tierversuche zeigen konnte, Spirillen schon nach einmaliger Injektion zu töten und damit die Lues mit einem Schlage zu beseitigen, ohne dabei dem injizierten Tier irgend welchen Schaden zuzufügen. Das Salvarsan tötet nicht nur die Spirochaeten, sondern ruft auch eine starke Produktion spirillentötender, antitoxischer Antikörper seitens des behandelten Körpers hervor. Die Verwendung des Ehrlischen Arsenpräparates in der praktischen Medizin hat dann auch zum Teil die Hoffnungen erfüllt, zu welchen das Tierexperiment berechtigte. Somit wurde der grossartige therapeutische Gedanke Ehrlichs einer „Therapia sterilisans magna“ in seinen ersten Anfängen verwirklicht.

Das Salvarsan oder Ehrlich-Hata 606 genannt ist ein Dioxydiamidoarsenobenzol.

Das Salvarsan stellt eine organische Verbindung des dreiwertigen Arsens dar. Seine chemische Konstitutionsformel ist folgende:



Dioxy-diamido-arsenobenzol.

Das Ehrlichsche Mittel ist in seiner Eigenschaft als Phenol eine Säure und in seiner Eigenschaft als Amin gleichzeitig eine Base. Mit Natronlauge bildet es daher ein Natronsalz und mit Salzsäure ein

Chlorhydrat. Während das Präparat als solches in Wasser fast unlöslich ist, sind seine ebengenannten Salze leicht in Wasser löslich. An der Luft oxydiert es sich sehr schnell und damit steigert sich seine Giftigkeit in erheblicher Weise. Die Oxydation geht, wie bei vielen organischen Substanzen, in alkalischer Lösung schneller vor sich als in saurer. Das Salvarsan wird daher als Chlorhydrat hergestellt und nur in evakuierten und mit einem indifferenten Gas gefüllten Ampullen in den Handel abgegeben. In solchem Zustande stellt das Salvarsan ein feines Pulver dar von hellgelber Farbe. Die Löslichkeit desselben in Wasser wird beschleunigt und erhöht durch Benetzung mit Alkohol. Zuerst benutzte man den Methylalkohol als Lösungsmittel, nahm aber von demselben wegen seiner toxischen Eigenschaften bald Abstand. Heute wird allgemein der Aethylalkohol verwendet.

Aus den chemischen Eigenschaften des Salvarsans ergeben sich nun die verschiedenen Vorschriften für seine Applikation. Das Salvarsan wird intramuskulär, subkutan und intravenös eingespritzt. Das Mittel muss kurz vor seiner Anwendung in flüssige Form gebracht werden. Entweder wird eine Lösung, Suspension oder Emulsion dargestellt. Ueber die Applikationsart werden verschiedenerlei Vorschriften angegeben. Die gebräuchlichsten sind folgende:

1. Die alkalische Lösung nach Alt,
2. die neutrale Supension nach Michaelis,
3. der neutrale Schlamm nach Wechselmann,
4. die Emulsion nach Kromayer.

Obwohl das Salvarsan bereits an einem enormen Krankenmaterial und nach verschiedensten Injektionsmethoden versucht und durchprobt worden ist, und obwohl eine ungeheure Fülle von Publikationen und

klinischen Erfahrungen vorliegt, so sind die Kliniker bis jetzt noch nicht einig, in welcher Weise das Mittel am zweckmässigsten dem Körper einzuverleiben sei. Schon die grosse Zahl der Applikationsmethoden beweist, dass keine derselben frei von Nachteilen ist. Es kann hier natürlich nicht auf alle diese technischen Einzelheiten und die teilweise einander widersprechenden Berichte ausführlich eingegangen werden. Es sollen hier nur in aller Kürze die wichtigsten Applikationsmethoden, sowie die Vorteile und Nachteile derselben kurz aufgeführt werden.

Nach der Methode von Alt wird die schwach alkalische Salvarsanlösung intragluteal injiziert. Abgesehen von heftigen lokalen Schmerzen treten bei dieser Applikationsart nicht selten starke Infiltrate an der Injektionsteile auf. Diese Infiltrate erweichen häufig; eine Punktion derselben ergibt dann eine bakterienfreie Flüssigkeit mit oder ohne Arsengehalt (Martius). Solche nekrotischen Herde wurden auch bei den zur Sektion kommenden Fällen mehrmals festgestellt und genau untersucht (Orth, v. Torday, Herxheimer, Reinke, Martius u. a.). Als Beispiel kann ein Fall von Orth angeführt werden, bei dem es sich um eine vorgeschrittene Tabes dorsalis mit Kachexie handelte. 12 Tage nach der Injektion erfolgte der Tod. In der Glutealmuskulatur fand sich ein wallnussgrosser Herd, der im wesentlichen aus abgestorbenem Muskelgewebe bestand. Bakteriologisch konnten keine Mikroorganismen nachgewiesen werden.

Ausser dieser lokalen Reaktion stellt sich nach der Injektion nach Alt häufig eine erhöhte Temperatur ein; bisweilen steigt sie jedoch nur um wenige Zehntelgrade, nicht selten aber auch bis 38,5—39° C. und darüber hinaus.

Die Ausscheidung des Arsens durch den Harn dauert, wie Untersuchungen von Treupel und Levi ergeben haben, mindestens 12 Tage. An der Injektionsstelle selbst kann aber noch längere Zeit Arsen nachgewiesen werden (Fischer und Hoppe, Martius).

Die Schmerzhaftigkeit dieser Methode und die Infiltrate werden von einigen Autoren auf die Wirkung des Alkali zurückgeführt. Von dieser Annahme ausgehend, haben gleichzeitig Wechselmann und Michaelis die alkalische Lösung des Salvarsans durch Essigsäure neutralisiert und das Salz als Suspension zur Injektion empfohlen. Bei der Injektion dieser sogenannten „Wechselmannschen Aufschwemmung" sollen Schmerzen seltener vorkommen, jedenfalls bedeutend geringer sein; auch die lokale Gewebsreaktion soll viel schwächer ausfallen, und die Körpertemperatur nur eine ganz geringe Erhöhung erfahren. Die Arsenausscheidung im Urin soll sich ungefähr ebenso wie bei der erst erwähnten Altschen Methode verhalten und 12—14 Tage dauern (Treupel und Levi). — Die Bereitung der Aufschwemmung nach Wechselmann ist jedoch sehr umständlich und mit Schwierigkeiten verbunden. Es wurden daher von verschiedensten Seiten andere Injektionsverfahren für das Salvarsan empfohlen. Kromayer hat vorgeschlagen, das Salvarsan als Fettemulsion mit Paraffin oder Oel zu injizieren, um auf diese Weise die umständliche Neutralisation zu vermeiden. Isaac hat in seinen Fällen zumeist die Suspension des sauren Salzes im Oleum amygdalarum dulcium angewandt und mit solchen Einspritzungen die günstigsten Resultate erzielt. Er will bei seiner Methode weit seltener die nach den übrigen

Anwendungsweisen in Erscheinung tretenden lokalen und allgemeinen Nebenstörungen beobachtet haben.

Duhot hat zur intraglutealen Injektion einfach die saure Lösung verwendet und meinte, dass diese Methode in jeder Hinsicht vorteilhaft sei, obwohl Ehrlich selbst von der sauren Lösung wegen ihrer schlechteren Resorbierbarkeit und grösseren Toxizität wiederholt gewarnt hat.

Die tiefen Muskelnekrosen, die so häufig nach der intramuskulären Injektion beobachtet werden, veranlassten nun mehrere Kliniker, zu anderen Applikationsmethoden zu greifen. Zuerst wurde statt der intramuskulären die subkutane Injektion in der Schulterblattgegend versucht. Dabei sollen allgemeine Reaktionen seltener, dagegen Hautnekrosen ziemlich häufig vorgekommen sein. (Martius).

Diese lokalen Nebenerscheinungen, welche auch auf die Resorption des Arsens beeinträchtigend wirken, führten schliesslich zur intravenösen Applikationsmethode. Lokale Reaktionen werden bei dieser Anwendungsweise ganz vermieden, dagegen verläuft die Allgemeinreaktion viel stürmischer, wie es sich übrigens auch in dem von mir aufgeführten Falle mit Deutlichkeit gezeigt hat. Dazu kommt, dass bei der intravenösen Applikationsmethode die Ausscheidung des Arsens durch den Harn so rasch vor sich geht (nach Treupel und Levi 4 Tage), dass die volle Wirksamkeit des Präparates nicht ganz entfaltet wird.

Während bei der intraglutealen und subkutanen Injektion 0,5— 0,8 gr einmalig eingespritzt werden können, muss wegen der raschen toxischen Wirkung bei der intravenösen Injektion die Dose bis auf 0,4 bis 0,2 gr herabgemindert werden. Aber selbst bei diesen kleinen Dosen werden von den meisten Autoren hohes Fieber (zuweilen bis 40°), Schüttelfrost, zeit-

weise Erbrechen und Diarrhoen beobachtet. Während die Mehrzahl der Autoren in der leichter sich entfaltenden Toxicität des Präparates bei der intravenösen Methode, andere dagegen (v. Marschalko, Mayer) in der hypertonischen Kochsalzkonzentration die Ursache für die Fiebererscheinungen suchen, führt Wechselmann all diese Momente zurück auf eine Vergiftung durch Bakterienproteine, welche von den bei der Sterilisation abgetöteten Bakterien, des in Apotheken gewöhnlich wochenlang lagernden, destillierten Wassers herstammen. Deswegen empfiehlt Wechselmann nicht nur die Sterilisation, sondern auch die ex tempore ausgeführte Destillation des Wassers. Auf diese Weise soll das Fieber und andere unangenehme Nebenwirkungen vermieden werden. (Wechselmann, Hüfter, Herbsmann).

Schon aus diesen kurzen Mitteilungen sieht man, wie auseinandergehend die Meinungen und Erfahrungen der verschiedensten Autoren bezüglich der besten Anwendungsweise des neuen Arsenpräparates bei der Syphilis und Metasyphilis sind. Ein Teil der Autoren zieht die intravenöse Injektion vor, weil dabei die lokale Reaktion ausbleibt, ein Teil wiederum zieht die Depotbehandlung vor und glaubt, dass durch sorgfältige Neutralisierung der Arsenlösung Nekrosen vermieden werden können. So teilt z. B. Werther mit, dass er bei 100 Injektionen der Wechselmann'schen neutralen Suspension, die teils subskapulär, teils intragluteal eingespritzt wurden, keine einzige Nekrose beobachten konnte. Alt hat bei 23 Paralytikern und mehreren Tabikern nach intragluteraler Injektion von 0,3 g der alkalischen Lösung ausser rasch vorübergehenden Schmerzen keine unangenehme Nebenerscheinungen, speziell keine Infiltrationen und Abscesse beobachtet.

Wenn ich nun zur Behandlung der metasyphilitischen Erkrankungen des Nervensystems übergehe, so möchte ich gleich erwähnen, dass hier a priori von einer Therapia sterilisans magna abgesehen werden muss, weil es sich bei der Dementia paralytica und Tabes dorsalis nicht um eine rasche Einwirkung auf massenhafte, im Blut kreisende Spirochäten, also nicht um spirillöse, sondern um rein toxische Prozesse handelt. Aus diesem Grunde und auch mit Rücksicht darauf, dass wir es bei Dementia paralytica und Tabes dorsalis mit schweren degenerativen Veränderungen des Nervensystems zu tun haben, sind die meisten Autoren gegen die viel gefährlichere intravenöse Applikation des Salvarsans. Es wird hier wohl mit Recht die langsam, aber länger wirkende Depotbehandlung, besonders die intragluteale Injektion allen anderen Methoden vorgezogen, umsomehr, als bei der Paralyse und Tabes wahrscheinlich infolge lokaler und allgemeiner Hypästhesie die Schmerzen nach der Injektion viel geringer sind, oder weniger empfunden werden, häufig sogar fehlen können, und auch Infiltrationen an der Einstichstelle weit seltener vorzukommen scheinen.

Was endlich die Dosierung anlangt, so sagt Ehrlich, könne man keine allgemeine Direktiven geben.

Jedenfalls sollen nicht mehr als 0,01 des Mittels per kg. Körpergewicht eingespritzt werden. Ist man bezüglich der Toleranz dem Salvarsan gegenüber im Zweifel, so wird von Pick eine Probeinjektion von 0,03 nach der Krohmayer'schen Methode empfohlen. Folgt darauf keine stärkere Reaktion, so wird dann erst die übliche therapeutische Dosis injiziert.

Um die toxischen Erscheinungen, welche mitunter auch bei solcher Behandlungsweise metasyphilitischer

Erkrankungen des centralen Nervensystems beobachtet werden, zu vermeiden, wurde von P. Lazarus, Isaac, Nagelschmidt u. a. Autoren die sogenannte fraktionierte Methode vorgeschlagen. Es werden mehrmals nacheinander Dosen von 0,1—0,2 g der neutralen Lösung intragluetal injiziert. Diese Methode gibt bei der Paralyse und Tabes ebenso gute Resultate wie die anderen Methoden, unerwünschte Nebenwirkungen bleiben meist aus.

Es bleibt nun noch die Frage übrig, ob ein Patient für die Salvarsan-Behandlung geeignet ist, oder ob schon jetzt auf Grund klinisch-therapeutischer Beobachtungen eine strikte Kontraindikationsstellung mögsich ist.

Was zunächst Ehrlich selbst betrifft, so hat er in seiner mit Hata veröffentlichten Arbeit über die Wirksamkeit des Salvarsans bei Spirillosen betont, dass Patienten mit ausgedehnten Degenerationserscheinungen im Zentralnervensystem von einer Salvarsanbehandlung prinzipiell auszuschliessen seien. Auch könnten nach Ehrlichs Meinung Veränderungen am Herzen und Gefässsystem bei Paralytikern verhängnisvoll im Falle einer Salvarsanbehandlung werden.

Diese Ansicht Ehrlichs hat sich, wie wir später sehen werden, als durchaus richtig erwiesen. Wir werden auf die Kontraindikationen später noch näher einzugehen haben.

Wenn somit also eine gewisse Einschränkung in der Anwendung des Salvarsans von vornherein geboten schien, so musste mit Rücksicht auf die Ehrlichsche Warnung die Wahl der Paralytiker und Tabiker für Vornahme einer Salvarsankur erst recht mit Vorsicht getroffen werden.

Die ersten klinischen Beobachtungen stammen von Alt, welcher bereits in früheren Jahren therapeutische

Versuche mit einem anderen Arsenpräparat, dem Arsenphenylglycin angestellt hatte.

Die Salvarsan-Literatur ist schon heute so gross, dass von einer detaillierten Aufführung der Einzelbeobachtungen abgesehen werden muss. Es soll nur aus dem publizierten Materiale das Wesentlichste herausgegriffen und die teilweise divergierenden Urteile der Autoren über den Einfluss des Salvarsans auf verschiedene Stadien resp. auf einzelne Symptome der Dementia paralytica und Tabes dorsalis mitgeteilt werden.

Im ganzen habe ich über mehr als 230 mit Salvarsan behandelte Fälle von Dementia paralytica und 300 Tabes dorsalis, die sich auf 64 Autoren verteilen, zu berichten. Leider kann weder eine genaue Zahl der behandelten Tabiker und Paralytiker, noch der Prozentsatz der gebesserten Fälle angegeben werden, weil die einzelnen Autoren nur ganz allgemein ihre Ansicht geäussert haben, ohne die genaue Zahl der Kranken mitzuteilen, andere wieder nur über die Fälle mit günstigem Erfolge oder mit deutlicher Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes berichtet haben.

Während bei der Tabes, wie wir sehen werden, die Majorität der Kliniker über mehr oder minder gute Erfolge berichtet, werden Erfolge mit Salvarsan bei progressiver Dementia paralytica von den meisten Autoren umstritten, von vielen völlig geleugnet.

Wir konnten in der Literatur von ca. 230 Paralysefällen nur 11 Fälle als erfolgreich behandelt auffinden. Von diesen 11 Fällen gehören 7 in das erste und 4 Fälle in das zweite Stadium der Dementia paralytica.

Im ersten Stadium wurde dauernder Stillstand des Prozesses nach Salvarsaninjektion (Z e i s s l), grössere Konstanz in den psychischen Erscheinungen (T r e u-

pel), Erhöhung der Intelligenz und geistigen Regsamkeit (Fauser, Werther, Marcus), Besserung der Merkfähigkeit (Marcus) erzielt. Eine günstige Beeinflussung der Sprache wurde von Alt, Sellei, Marcus, Besserung der Schrift von Marcus und Schmidt beobachtet. Oft wird auch nach Salvarsaninjektion „Freiwerden" des Kopfes seitens der Patienten angegeben (Werther). Hebung des Allgemeinbefindens wird von den meisten Autoren gesehen. Nach Alt geben die besten klinischen Resultate die Fälle von Dementia paralytica im allerersten Stadium, welche Alt als „Wetterleuchten" der Paralyse bezeichnet. Hier waren meist auch deutliche Gewichtszunahmen zu verzeichnen. Was die Wassermannsche Reaktion anlangt, so verloren von 18 Paralytikern mit positivem Befunde nach Alt zwei Patienten die Reaktion vollständig, zwei zeigten starke, drei gerade noch erkennbare Annahme. Völliges Schwinden der Wassermannschen Reaktion wurde auch von Willige, Mayer und v. Marschalko beobachtet.

Die Besserung im zweiten Stadium der Paralyse bezieht sich in der Hauptsache nur auf das Schwinden oder die Abschwächung der Wassermannschen Reaktion (Marcus, Mattauschek, Taege), sowie auf vorübergehende Hebung des Allgemeinbefindens, jedoch dies auch nur ganz im Anfang des zweiten Stadiums, ebenso wie die Besserung der Pupillenreaktion und Beseitigung der Anisokorie, Erscheinungen, die in der Regel nur im ersten Stadium eine sichtbare Besserung erfahren.

Hinsichtlich der weiter vorgeschrittenen Dementia paralytica sind alle Kliniker in ihrem Urteil übereinstimmend. Hier ist nicht nur von der Behandlung nichts zu erwarten, sondern im Gegenteil von der

Salvarsantherapie dringend abzuraten (Oppenheim, Alt, Michaelis, Pick, Plaut, Schlesinger, Mattauschek).

Auch haben klinisch-therapeutische Erfahrungen gelehrt, dass die Anwendung des Salvarsans bei Anfallsparasytikern jeden Stadiums sich als höchst gefährlich erweist und leicht zu Verschlimmerungen, ja direkt zum Tode führen kann (Alt, Ehlers, v. Marschalko u. a.).

Wir sehen also, dass bei der Paralyse günstige Erfolge von einer Salvarsanbehandlung nur selten, jedenfalls viel seltener, als bei der Tabes dorsalis zu erwarten sind. Vereinzelte Besserungen dieser oder jener Symptome dürften wohl meistens auf spontane Remissionen, die ja bei der Paralyse nichts Seltenes sind, zurückgeführt werden.

Selbst bezüglich des Effektes bei den initialen Formen der Paralyse halten die meisten Autoren noch mit einem definitiven Urteil zurück. Fauser berichtet über Remissionen, die seiner Meinung nach allerdings lediglich als ein Effekt der Salvarsantherapie anzusehen sind; Willige meint, dass das Salvarsan den Eintritt von Remissionen begünstige. Alt hält fest an der günstigen Beeinflussung der Paralyse im Stadium des „Wetterleuchtens". Es ist aber eine bekannte Tatsache, dass gerade in diesem Stadium die Paralyse am schwierigsten zu diagnostizieren und Erfolge daher um so schwerer zu beurteilen sind. Im Gegensatz zu Alt wurde übrigens trotz der Salvarsanbehandlung beim ersten „Wetterleuchten" von anderen Autoren eine unverkennbare Zunahme der Verblödung konstatiert (Drenw).

Hinsichtlich verschiedener Verlaufsformen der Dementia paralytica äussert sich Hüfter dahin, dass am ehesten die expansive, akut mit blühenden Grössen-

ideen verlaufende Form auf die Salvarsanbehandlung reagiert. Aus einer grösseren Zahl von Paralysen, die mit keinem oder geringem Erfolg behandelt wurden, hebt Hüfter zwei Fälle heraus, die zu dem eben angeführten Schlusse Anlass geben.

Wir sehen also, dass von den metasyphilitischen Erkrankungen die Paralyse nur in ganz geringem Grade und auch nur mit wechselndem, transitorischem Erfolg durch Salvarsanbehandlung zu beeinflussen ist.

Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei der Tabes dorsalis. Die Majorität der Beobachter berichtet über gute therapeutische Ergebnisse. Von 64 Autoren haben ca. 47 auf die Tabes günstig einwirken können.

Da es für die Therapie von grosser Wichtigkeit ist, in welchem Stadium der Krankheit sich der Patient befindet, so wurde hier versucht, soweit es irgend möglich war, die publizierten Fälle in den Rahmen der klassischen Leydenschen Einteilung der Tabes dorsalis einzufügen. Alle Fälle, bei denen die Ataxie fehlt, kaum angedeutet ist, und nur Reizerscheinungen vorhanden sind, werden zum ersten neurologischen oder praeataktischen Stadium gerechnet. Fälle mit ausgesprochener Ataxie gehören in das zweite ataktische Stadium. Bettlägerige Kranke mit schwerer Ataxie zum dritten paralytischen Stadium. Ausser diesen drei Stadien gibt P. Lazarus noch die sogenannte Praetabes an, welche die allerersten Anfänge einer Tabes dorsalis darstellt und charakterisiert ist lediglich durch nervöse Reizerscheinungen bei vorausgegangener Lues, ohne ausgesprochene tabische Symptome. Dass unter den von mir zusammengestellten 69 Tabesfällen mit erfolgreicher Salvarsanbehandlung nur zwei in die Praetabesgruppe eingereiht werden können, liegt wohl daran, dass in

diesem Stadium die Diagnose besondere Schwierigkeiten bietet. Daher empfiehlt auch P. Lazarus bei Syphilitikern mit nervösen Erscheinungen, neurasthenischen Symptomen und Neuralgien die Lumbalpunktion vorzunehmen und den Liquor cerebrospinalis nach der Wassermannschen Methode und cytologisch auf Lymphocytose zu untersuchen.

Die zwei genannten Praetabes-Fälle sind von Friedländer und Weiler beobachtet worden. Im ersten Fall handelt es sich um einen 44jährigen Mann, dessen Infektion ungefähr ¾ Jahre zurücklag. Eine Hg-Kur hatte stattgefunden. Seit ¼ Jahr allgemeine Müdigkeit, leichte Blasenatonie, Fehlen der Patellarreflexe. Nach Injektion von 0,6 gr Salvarsan sind sämtliche Erscheinungen geschwunden. Im Weiler'schen Falle handelte es sich um einen Patienten, der vor 18 Jahren eine Syphilis aquiriert hatte. Seit 5 Jahren bestehen lanzinierende Schmerzen in den Beinen, sowie leichte Blasenbeschwerden. Nach Injektion von 0,7 gr Salvarsan allgemeine Besserung, Verschwinden der Müdigkeit, Blasenbeschwerden und der schweren dyspeptischen Erscheinungen.

Der Erfolg der Salvarsantherapie kann in diesen beiden Fällen auf das frühe Stadium der Tabes, sowie auch im ersten Fall möglicherweise auf das aussergewöhnlich frühe Einsetzen der Krankheit (½ Jahr nach der Infektion) zurückzuführen sein. Doch bedürfen diese Fälle dringend weiterer Beobachtung.

Von den genauer beschriebenen 69 Tabikern, welche gute Erfolge mit Salvarsaninjektionen aufzuweisen haben, gehören in das erste Stadium der Tabes 40 Fälle. In diesem Stadium sahen die einzelnen Beobachter bald dies, bald jenes Symptom an Intensität abnehmen oder verschwinden. In erster Linie handelt es sich um Hebung des Allgemeinbefindens und

um Körpergewichtszunahmen (Marcus, Brasch, Faure, Isaac, Lesser u. a.). Diese Art der Besserung wird jedoch von vielen Autoren teils auf Suggestion, teils auf die roborierende Kraft des Arsens, weniger auf eine spezifische Wirkung des Salvarsans zurückgeführt.

Aber auch eine Reihe anderer Krankheitssymptome, wie sie sich im ersten Stadium der Tabes vorfinden, gingen nach Salvarsanbehandlung zurück. Einige Autoren berichten über Schwinden der lanzinierenden Schmerzen (Alt, v. Marschalko, Michaelis, Treupel, Werther, Mattauschek, Marinesco und Faure), über Besserung der Sensibilitätsstörungen (Fraenkel, Wechselmann, Treupel). Saenger konnte sogar in einem Falle den Patienten allerdings nur für die Dauer von 6 Wochen von seinen heftigen Gürtelschmerzen befreien.

Dem Schwinden der neuralgischen Schmerzen geht gewöhnlich eine kurze Steigerung der Schmerzen voraus, eine Beobachtung, die von vielen Autoren nach Injektion von Salvarsan gemacht worden ist (Treupel, Michaelis, Chrzelitzer u. a.). Diese Exacerbation der Schmerzen ist von Treupel so konstant beobachtet worden, dass er diese Neuroreaktion für charakteristisch hält. Die Reaktion dauert gewöhnlich 24—36 Stunden und mit ihrem Abklingen sollen auch die neuralgischen Symptome für längere Zeit verschwinden.

Von einzelnen Autoren werden mehr oder minder weitgehende Besserungen der Blasenstörungen mitgeteilt (Chrzelitzer, Fraenkel, Plehn). Wechselmann sah sogar Hebung einer stark herabgesetzten Potenz.

Einzelne Autoren haben auch einen unverkennbaren Einfluss des Salvarsans auf objektive Symptome der Tabes dorsalis beobachten können. So berichten Michaelis, Chrzelitzer über das Zurückkehren der Patellarreflexe, Nonne der Achillessehnenreflexe, Wechselmann, Taege, Marcus, Neuhaus, Nonne, v. Marschalko und Oppenheim haben Schwinden der reflektorischen Pupillenstarre oder Erhöhung einer trägen Pupillenreaktion beobachtet. Wenn die Pupillenstarre späterhin auch wieder zurückkehrt, wie Oppenheim berichtet, so beweist doch eine, wenn auch kurz dauernde Beseitigung der Pupillenstarre, dass das Salvarsan hier eine spezifische Wirkung auszuüben imstande gewesen ist und ausgeübt hat.

Wenden wir uns nun dem zweiten ataktischen Stadium der Tabes zu, so ersehen wir aus der Literatur, dass man auch hier mit Salvarsaninjektionen gute Erfolge erzielen und verschiedene Krankheitssymptome günstig beeinflussen kann. Es gehören in diese Gruppe im ganzen 29 genauer beschriebene Tabesfälle. Meist war die Ataxie nur andeutungsweise vorhanden, doch fanden sich einige Patienten mit stark ausgesprochener Ataxie darunter. Völliges Schwinden des Rombergschen Symptoms wurde von Neuhaus und Werther beobachtet. H. Pick, der im allgemeinen keine wesentliche Besserung der Tabes nach Salvarsan beobachten konnte, sah in einem Falle Besserung der Ataxie in weitgehendstem Masse. Auch Werther, der mehrere Tabesfälle mit wiederholten intravenösen Injektionen behandelt hat, konnte häufig eine Besserung der Ataxie feststellen. Michaelis, v. Marschalko, Marcus, Kopp, Minor, Mattauschek, Isaac und Vogt sprechen ebenfalls von einer günstigen Beeinflussung der atak-

tischen Erscheinungen. Alt berichtet von einem stark ataktischen Tabiker, der einige Monate nach der Salvarsaninjektion anlässlich einer Veteranenfeier einen Parademarsch mitmachen konnte. Isaac behandelte einen Tabiker mit schwerer Ataxie ambulant mit kleinen Dosen Salvarsans. Nach drei Monaten der Behandlung konnte der Patient ziemlich gut ohne Stock gehen. Meidner dagegen konnte im allgemeinen keinen günstigen Einfluss des Mittels auf die tabischen Symptome beobachten; nur in einem einzigen Falle ging eine schwere Ataxie in auffallender Weise zurück. Treupel hat in der letzten Jahresversammlung der Gesellschaft der Deutschen Nervenärzte in Frankfurt a. Main noch einmal betont, dass die Ataxie eine erhebliche Besserung nach Salvarsaninjektion erfahren kann, und zwar sah er den besten Erfolg bei einem Patienten, der auch gleichzeitig die meisten Injektionen erhalten hatte. Es handelte sich um einen 52jährigen Mann im zweiten Stadium der Tabes, bei dem nach viermaliger intravenöser Salvarsaninjektion mit einer Gesamtdosis von 0,8 gr die Ataxie so gebessert wurde, dass er ohne Stock gehen, ja sogar auf einen abfahrenden Zug aufspringen konnte, was ihm vorher vollkommen unmöglich gewesen war.

Im allgemeinen gewinnt man den Eindruck, dass im Anfang des ataktischen Stadiums die Ataxie eher eine Besserung erfahren kann, als im späteren Verlauf.

Ausser der Ataxie sind aber im zweiten Stadium der Tabes auch Erfolge hinsichtlich anderer Symptome erzielt worden. So berichten einige Autoren (Friedländer, Fraenkel, Mattauschek, Werther, Isaac, Saenger u. a.) über Schwinden der gastrischen Krisen. Die Besserung derselben für kürzere oder längere Zeit wurde bald im ersten, bald im zweiten Stadium beobachtet. Interessant ist der

von Saenger publizierte Fall: ein 52jähriger Tabiker, der seit 8 Jahren an einer heftigen Neuralgie im dritten Ast des linken Trigeminus litt, schon vier Mal peripherisch operiert worden war und danach jedes Mal zwei Jahre lang kaum Schmerzen hatte, sollte sich, als die letzte Operation versagte, der Exstirpation des Ganglion Gasseri unterziehen. Bevor man jedoch zur Operation schritt, wurde ein Versuch mit Salvarsan vorgenommen. Der Erfolg war ein ganz eklatanter. Die heftigen Neuralgien verschwanden und waren bis zur Zeit der Publikation des Falles nicht wieder zurückgekehrt, so dass die Operation sich erübrigte. Von Interesse ist weiter das Verhalten des Salvarsans trophischen Störungen gegenüber. Während nirgendwo in der Literatur eine Besserung der Arthropathien angegeben wird, konnten einige Autoren eine rasche Heilung des Mal perforant beobachten. In einem Fall von Oppenheim, bei dem neben anderen schweren Tabessymptomen ein renitentes Mal perforant bestand, bildete sich dieses im Anschluss an eine Salvarsanbehandlung vollständig zurück, während alle anderen Symptome unverändert blieben, die Schmerzen sogar eine merkliche Steigerung erfuhren. Ueber einen ähnlichen Fall berichtet Isaac. Eine Tabikerin mit Mal perforant litt an grossen Schmerzen und konnte den Fuss nicht mehr bewegen. Es wurde ein Versuch mit Salvarsan gemacht, und die Kranke konnte schon nach drei Tagen mit vollständig geheiltem Fusse aus der Klinik entlassen werden. Die anderen Tabeserscheinungen dagegen wurden nicht gebessert. Marinesco, Meidner und Sieskind haben ebenfalls eine Heilung des Mal perforant nach Salvarsanbehandlung beobachten können.

Während somit die Tabes dorsalis im zweiten Stadium, wie wir gesehen haben, in verschiedenster Weise für den Versuch einer Salvarsankur noch geeignet ist und einzelne schöne Erfolge sich erzielen lassen, bleibt das dritte, das paralytische Stadium durch Salvarsan in günstigem Sinne wenigstens völlig unbeeinflusst. Im Gegenteil lassen sich, soweit überhaupt derartige Versuche unternommen worden sind, nur Misserfolge und Verschlechterungen berichten. Bei Besprechung der Todesfälle im Anschluss an Salvarsankuren soll über die hierher gehörigen Krankheitsfälle noch näher gesprochen werden.

Schliesslich mag nicht unerwähnt bleiben, dass auch hinreichend Fälle bekannt geworden sind, wo bereits im praeataktischen und ataktischen Stadium der Tabes dorsalis jegliche günstige Einwirkung des Salvarsans ausblieb, sogar erhebliche Verschlimmerungen auftraten. Doch treten diese Fälle immerhin an Zahl zurück. Ich werde auf dieselben bei der Abhandlung der Neurorezidive und toxischen Nebenwirkungen bei Salvarsankuren nochmals zurückkommen.

Waren es bisher rein klinische Erscheinungen, die wir unter Salvarsanbehandlung mehr und minder als im günstigen Sinne beeinflusst sahen, so besitzen wir noch in dem Verhalten der eingangs erwähnten Wassermannschen Reaktion gewisse Direktiven für eine spezifische Wirkung des Ehrlich'schen Mittels auch bei der Dementia paralytica und Tabes dorsalis. Jedoch ist, um es gleich voraus zu sagen, grösste Vorsicht geboten in der Bewertung der serologischen Befunde. Von den uns aus der Literatur zugänglichen, mit Salvarsan behandelten ca. 230 Paralysefällen ist allerdings nur in einem verschwindend kleinen Teil der Fälle das Blut vor und nach der Salvarsankur

auf Wassermannsche Reaktion untersucht worden. Von 57 Fällen mit positiver Wassermannschen Reaktion ist in 14 Fällen die Reaktion nach Salvarsan vollständig geschwunden, in 12 Fällen deutlich abgeschwächt worden, in den übrigen Fällen unbeeinflusst geblieben.

Als erster berichtete Alt über das Verhalten der Wassermannschen Reaktion nach Salvarsankuren. Von seinen 18 injizierten Paralytikern mit positiver Wassermannscher Reaktion verschwand in zwei Fällen die Reaktion gänzlich; zwei zeigten deutliche, drei nur geringe Abschwächung der Reaktion. Interessant sind ferner die Ergebnisse M. Mayers, der Salvarsaninjektionen teils intramuskulär, teils intravenös vorgenommen hat. Von den ersten 8 Fällen blieb in vier Fällen die Wassermannsche Reaktion vollkommen unbeeinflusst, in vier weiteren Fällen wurde die Intensität der Reaktion vorübergehend geringer. Bei den vier letzten Kranken schliesslich, die intravenöse Einspritzungen erhielten, verschwand die Wassermannsche Reaktion sofort.

Ebenso konstant sind die Verhältnisse bei der Tabes dorsalis. Von 7 Fällen Mattauscheks ergaben drei vor und nach der Injektion eine positive Wassermannsche Reaktion; nur in einem Falle wurde die früher positive Reaktion nach Salvarsaninjektion negativ. Marcus und Neuhaus haben bei der Tabes nach Salvarsanbehandlung Abschwächung der Wassermannschen Reaktion feststellen können. Andere Autoren jedoch konnten keinerlei diesbezüglichen Einfluss des Salvarsans bei der Tabes beobachten.

Wenn wir die oben erwähnten günstigen klinischen Resultate nach Salvarsanbehandlung vergleichen mit dem Verhalten der Wassermannschen Reaktion vor

und nach der Salvarsankur, so ersehen wir, dass bei der Dementia paralytica und Tabes dorsalis Heileffekt und serologischer Befund keineswegs einander parallel gehen. In der letzten Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte hat sich Oppenheim mit grösstem Nachdruck gegen die neuerdings hervortretenden Uebertreibungen in der spezifischen Behandlung der Paralyse und Tabes gewandt und ganz besonders gegen das Bestreben, die Wassermannsche Reaktion als Kriterium für die Anwendung, Fortführung und Erneuerung syphilitischer Kuren zu benutzen. Oppenheim hält dies Vorgehen für gänzlich verfehlt. Auch Nonne hat sich in der gleichen Versammlung dahin geäussert, dass bei Paralytikern und Tabikern der Einfluss des Salvarsans auf die verschiedenen Reaktionen durchaus inkonstant sei, und dass die Veränderungen der in Frage kommenden „vier Reaktionen" im günstigen oder im ungünstigen Sinne durchaus nicht proportional der Veränderungen der übrigen klinischen Symptome seien.

Weit seltener als über den serologischen Blutbefund wird über den Einfluss des Salvarsans auf die übrigen sero- und cytologischen Reaktionen berichtet. Treupel, der eingehende serologische Studien gemacht hat, konnte bezüglich des Verhaltens der Wassermannschen Reaktion vor und nach der Salvarsaninjektion im Blut und im Liquor cerebrospinalis im wesentlichen die Nonne'schen Erfahrungen, die oben angeführt worden sind, bestätigen.

Was nun die Nonne'sche Globulinreaktion anlangt, so konnte Spiethoff bei einem Fall von Tabes mit Ataxie und in einem Fall von progressiver Paralyse eine deutliche Abschwächung der Globulinreaktion nach Salvarsanbehandlung beobachten. Im ersten Falle konnte gleichzeitig auch eine Herabsetzung

der Lymphozytenzahl im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden. In beiden Fällen jedoch blieb die positive Wassermannsche Reaktion auch nach der Salvarsankur positiv. Assmann hat neuerdings seine Ergebnisse mit Salvarsaninjektionen veröffentlicht. Bei beginnender Paralyse (8 Fälle) fand sich ein konstanter Einfluss weder auf die Nonnesche Reaktion, noch auf Pleocytose, noch auf die Wassermannsche Reaktion. Die geringen Schwankungen in der Zellenzahl gingen kaum über die Norm hinaus. Bei der Tabes dorsalis (6 Fälle) zeigte der Liquor cerebrospinalis zweimal eine markante, über das Mass der normalen Schwankungen hinausgehende Herabsetzung der Nonneschen Reaktion und der Pleocytose, während die Wassermannsche Reaktion unbeeinflusst blieb. Milian und Levi-Valensi haben in zwei Tabesfällen auch zwar im ersten Stadium derselben nach Salvarsaninjektion eine erhebliche Herabsetzung der Lymphocytose feststellen können. In einem Falle fiel die Zahl der Lymphocyten (25 Tage nach der Injektion) von 220 auf 19, in einem anderen (21 Tage nach der Injektion) von 112 auf 28. Bei 11 Tabikern in vorgeschrittenem Stadium konnte 4mal gar kein Einfluss, 7mal eine deutliche Verminderung der Lymphocytenzahl festgestellt werden. Auch in zwei Paralysefällen ergab sich eine Verminderung der Lymphocytose (von 70 auf 20, von 36 auf 7).

Was also die Wirkung auf die Lymphocytose betrifft, so scheint sich das Salvarsan anders als das Quecksilber zu verhalten, welch letzteres bei Meningitis syphilitica die Pleocytose im Liquor cerebrospinalis herabsetzt, dagegen bei Tabes und Dementia paralytica keinen Einfluss auf die Liquorbeschaffenheit zu haben scheint (Milian et Levi-Valensi). Leider ist bis jetzt der Liquor cerebrospinalis

bei Tabikern und Paralytikern nach Salvarsaninjektion zu selten untersucht, als dass man aus den spärlichen Angaben irgend welche bindende Schlüsse ziehen könnte.

In der letzten Versammlung Deutscher Nervenärzte in Frankfurt trug Schwarz seine Erfahrung vor, die er an einer Reihe von Tabikern machte, bei denen er die Salvarsanwirkung an den 4 vorerwähnten Reaktionen kontrollierte, die er mindestens dreimal zu Beginn, in der Mitte und zum Schluss der Behandlungsperiode anstellte. Das Ergebnis seiner Untersuchungen weicht in mancher Beziehung von den Erfahrungen anderer Forscher ab. Schwarz fand zunächst bei allen Tabikern die Wassermannsche Reaktion vor der Behandlung im Blut und im Liquor cerebro spinalis positiv. Im Blut sah er die Wassermannsche Reaktion nach Salvarsanbehandlung schwinden, im Liquor cerebro spinalis dagegen auch nach Salvarsan stets positiv (wie Nonne und Hauptmann). Die regelmässig sich vorfindende Pleozytose konnte durch wiederholte Salvarsaninjektionen herabgesetzt, in vielen Fällen vollständig beseitigt werden. Wenn die Anschauung Nageotte's zu Recht besteht, welcher die Pleozytose als äusseren Ausdruck für die der Tabes dorsalis zugrunde liegende Meningitis posterior betrachtet, so greife nach Schwarz das Salvarsan das Uebel an seiner Wurzel an. Man solle daher die Therapie so lange fortsetzen, bis die Pleozytose vollständig geschwunden sei.

Leider stehen die Ergebnisse Schwarzs noch ganz vereinzelt da, und wenn dieselben von anderen Autoren auch hier und da bestätigt worden sind, so würde das immer noch keinen grossen Erfolg der Salvarsantherapie bedeuten, weil, wie wir betont haben, die Veränderung der 4 Reaktionen keineswegs

parallel mit der Besserung der klinischen Symptome einhergeht, und der negative Ausfall der 4 Reaktionen nach einer Salvarsankur durchaus keine Heilung der Syphilis bezw. Metasyphilis bedeutet.

Es mag an dieser Stelle noch ergänzend hinzugefügt werden, dass im Blute der Paralytiker von einigen Autoren (Alt, Plaut, Schmidt) nach Salvarsanbehandlung eine deutliche Hyperleukozytose festgestellt worden ist. Diese Leukozytose zeigte sich gewöhnlich schon am ersten Tage nach der Injektion. Durchschnittlich wurden 10—12 000 Leukozyten gezählt, in einem Falle 18 000. Es wäre wohl denkbar, dass mit dieser Leukozytose die vorübergehenden Besserungen im Allgemeinbefinden der Patientin im Zusammenhang stehen, zumal alle solche Mittel, die bei der Paralyse zu Besserungen geführt haben, wie künstliche Eiterung, Tuberkulin, Natrium nucleinicum, stets Hyperleukozytose hervorriefen.

Wir hatten bisher von den klinischen Erfolgen gesprochen, welche in der Behandlung der Dementia paralytica und Tabes dorsalis mit Salvarsan erzielt worden sind, und gesehen, welchen Einfluss diese Behandlung auf die serologischen und cytologischen Verhältnisse auszuüben imstande ist. Es bleibt nun noch übrig auf die unerwünschten toxischen Nebenerscheinungen einzugehen, wie sie zweifellos nach Salvarsankuren beobachtet werden.

Man unterscheidet die unmittelbaren, mittelbaren und die sogenannten Spätwirkungen des Salvarsans (Trömmer). Zur ersten Gruppe gehören diejenigen Erscheinungen, welche kurz nach der Injektion auftreten, wie Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Uebelkeit, Diarrhoe, Sinken der Diurese, Albuminurie

(Schlesinger), Opticusreizung in Form von mehrstündigem Flimmern (Jansen), ischiasähnliche Schmerzen in den Beinen, schwere Herzstörungen (Hoffmann), zuweilen letale Kollapse. Diese rasch nach der Injektion zuweilen auftretenden Erscheinungen haben mit der Lues selbst an sich nichts zu tun. Sie werden auch beim Typhus exanthematicus nach Salvarsaninjektion beobachtet (Usskow). Wenn auch ein Teil dieser toxischen Erscheinungen auf technische Fehler zurückgeführt werden kann, so muss man doch andererseits zugeben, dass es sich in manchen Fällen doch um leichtere oder schwerere Symptome von direkter Arsenvergiftung handelt. Zuweilen kommt es sogar zu ganz ausgesprochener Arsenintoxikation. Als Beispiel hierfür können wir unsern Tabesfall anführen, von dem später noch die Rede sein wird, und den Fall Jörgensens mit tödlicher Arsenvergiftung bei Dementia paralytica nach Salvarsan. An dem der Injektion unmittelbar folgenden Tage traten Blässe, Schweisskrisen, Tremor, Zuckungen und zunehmende Schwäche auf; ausserdem entwickelte sich eine akute Nephritis. 8 Tage nach der Injektion trat der Tod ein. Zur zweiten Gruppe, der Gruppe der mittelbaren Nebenwirkungen, gehören solche Störungen, die im Laufe der ersten Woche nach der Injektion auftreten. Hierher rechnen der Herpes zoster (Bettmann) und die in einigen Fällen beobachteten epileptiformen Anfälle (Spiethoff, Gilbert). Letztere Erscheinungen werden teils auf Meningealreizung zurückgeführt, teils der Jarisch-Herxheimerschen Cutanreaktion an die Seite gestellt.

Die dritte Gruppe endlich bilden die sogenannten Neurorezidive. Es handelt sich hier um Fälle, bei denen nach Einspritzung von Salvarsan an den Hirn- resp. peripherischen Nerven Erscheinungen auftreten,

bei denen man im Zweifel sein kann, ob sie als Erscheinungen der Syphilis oder als Wirkungen des Salvarsans anzusehen sind. Finger, Buschke, Rille u. a. Autoren haben die nach Salvarsan beobachteten Fälle von Neuritis optica, Facialis-Peroneuslähmung als Folgen neurotoxischer Salvarsanwirkung gedeutet. Ehrlich ist der Meinung, dass es sich hier nicht um toxische Arsensymptome, sondern um echte Syphilisrezidive handle, wie sie auch bei Hg-behandelten Fällen vorkommen. Ehrlich hat bei 7000 mit Salvarsan behandelten Patienten 9 Acusticusstörungen gezählt; Benario hat ungefähr das gleiche Verhältnis bei Hg-behandelten Kranken festgestellt. Gegen eine neurotoxische Wirkung spricht nach Ehrlich der Umstand, dass die beobachteten Fälle prompt nach antisyphilitischen Kuren, sei es mit Quecksilber, ganz besonders aber nach weiteren Einspritzungen von Salvarsan ausheilen, während eine beispielsweise durch das giftige Atoxyl hervorgerufene Nervenschädigung durch weitere Atoxylbehandlung aufs ungünstigste beeinflusst wird. Ehrlich und Wechselmann vertreten den Standpunkt, dass es sich hier um echte Spirochaetenmanifeste handelt, dass einzelne der Sterilisation entgangene Spirillennester nach Salvarsan die Möglichkeit zu „konkurrenzlosem Wachstum“ finden. Besonders leicht entziehen sich dieser allgemeinen Sterilisation die durch enge knöcherne Schädelkanäle hindurchtretenden Hirnnerven (Opticus, Facialis, Acusticus). Die meisten Beobachter stehen jetzt auf Ehrlichs Seite, wenn auch viele die Mitwirkung einer toxischen Komponente durchaus zugeben (Fischer, Kreibich). Nach letzteren Autoren handle es sich um eine direkte Salvarsanbeschädigung der Nerven, die zwar reparabel sei, aber gerade hinreiche, um den Spirochaeten einen frucht-

baren Boden für ihre Tätigkeit zu bereiten. Auch Rille meint, dass es sich um kombinierte Wirkung zweier Gifte, des syphilitischen Toxins und des Salvarsans handle. Einige Mitteilungen aus neuester Zeit scheinen dafür zu sprechen, dass Lähmungserscheinungen an einem einzelnen Nerven eine direkte Folge der Salvarsanbehandlung selbst sein könne. So hat Stern einen Fall von Augenmuskellähmung nach Salvarsanbehandlung mitgeteilt, wo weder klinisch noch serologisch eine aktive Syphilis konstatiert werden konnte. Walterhöfer sah nach Salvarsan eine Peroneuslähmung und fasst dieselbe als eine toxische Lähmung auf. Wir sehen also, dass die Frage nach der Ursache der Nervenlähmungen nach Salvarsan bisher ebenfalls noch nicht endgültig gelöst ist und dass erst nach längerer Beobachtungsdauer ein entscheidendes Urteil möglich wird.

Die Neurorezidive werden zumeist im Frühstadium der sekundären, nur selten bei der tertiären Lues beobachtet. Bei der Tabes und Paralyse scheinen Neurorezidive nur ausnahmsweise vorzukommen.

In einem von Herrn Professor P. Lazarus beobachteten und mir gütigst überlassenen Falle traten nach der Salvarsaninjektion lebhafte Reizerscheinungen in den bereits erkrankten Nervengebieten auf, die nach wenigen Wochen völlig abklangen. Ich lasse denselben hier kurz folgen.

41jähriger, in seiner Jugend stets gesunder Mann, erwarb vor 18 Jahren eine Lues. Dieselbe wurde mit Hg-Innunctionen, 70 Hg-Spritzen, einer Schwefelkur in Pitigorsk behandelt. Vor 5 Jahren zeigte sich ein Inguinalgummi, das exstirpiert wurde. Im Anlass an die Exstirpation eine Innunctionskur in Wiesbaden.

Seit 10 Jahren periodische Anfälle von „Unbehaglichkeit“ im Magen, häufig Diarrhoen (6—8 pro

die). Seit kurzer Zeit Hörschwäche des linken Ohres, schlechter Schlaf, Korpulenz, sodann Gedächtnisschwäche, rasche Ermüdbarkeit, zeitweise heftige, blitzartige Schmerzen im linken Bein. Vor zwei Jahren ein Anfall von furchtbaren Schmerzen in der Magengegend, Cyanose und Erbrechen.

Status praesens: Günstiger Ernährungszustand. Körperkräfte: gut. Gewicht: 210 Pfund. Gefässsystem ohne Befund, desgleichen Respirationstraktus. Abdomen schlaff, fettreich. Allgemeine Obesitas.

Nervensystem: Leichte Depression. Habitus neuropathicus. Pupillen: Ueber mittelweit, ungleich, $1 > r$. Reaktion: Auf Licht träge, auf Accomodation prompt. Augenhintergrund normal. Leichter Astigmatismus. Romberg'sches Phänomen leicht positiv. Achillessehnenreflexe normal. Patellarreflexe nur äusserst schwer und schwach auslösbar. Talergrosser anästhetischer Plaque am linken Unterschenkel im Peronealgebiet. Gehörorgan: Alte luetische linksseitige Labyrintherkrankung (Syph. Infiltrate).

Blut: Wassermannsche Reaktion positiv.

0,4 g Salvarsan intravenös in alkalischer Lösung. Nach 40 Stunden: Schwindelgefühl, Erbrechen, Durchfall, schwerer Kollaps, Herzstillstand, Atempause, Cyanose, kalter Schweiss. Nach 20 Minuten erst Wiederkehr des Radialpulses nach Kampfer und Koffeininjektion und Sauerstoff-Inhalation. In den folgenden 7 Tagen Steigerung aller vorher bestehenden Symptome: heftigste Neuralgien, Hauthyperaesthesien im Bezirk der Cauda equiha, völliger Verlust der Patellar- und Pupillenreflexe. Heftiges Ohrensausen, fast völlige Taubheit.

Die Ohrensymptome, sowie alle anderen akuten Erscheinungen verschwanden nach wenigen Tagen voll-

kommen. Eine Schädigung des bereits vorher erkrankten Labyrinths konnte von Passow nicht festgestellt werden. Die rechte Pupille reagiert prompt, die linke nur träge. Patellarreflexe leicht auslösbar. Rombergsches Phänomen verschwunden. Gastrische Krisen blieben in der Folgezeit aus. Wassermannsche Reaktion ist negativ. Völliges Wohlbefinden noch 6 Monate nach der Injektion.

Wir haben bei der Durchsicht der Literatur ausser den Neurorezidiven, welche zur Zeit als vorübergehende Arsenschädigungen anzusehen sind, einige Todesfälle nach Salvarsan gefunden. Doch betreffen dieselben Fälle, welche von Ehrlich von vornherein als ungeeignet für die Salvarsantherapie erklärt worden sind, wie wir oben schon angedeutet haben.

Im ganzen sind bis jetzt 17 Fälle von Tabes und Dementia paralytica mit Exitus letalis nach Salvarsaninjektion bekannt geworden. Bei den Tabikern (8 Fälle) handelte es sich durchweg um weit vorgeschrittene Fälle mit Kachexie (Fälle von Orth, Levi), um Kombination von Tabes mit syphilitischer Aortitis (Martius) oder mit Nephritis (Marcus, Ravant). Von besonderem Interesse ist der Fall von Westphal, bei dem auch eine eingehend mikroskopische Untersuchung vorgenommen worden ist. Es handelte sich um eine Tabes, bei der ausser den typischen Symptomen noch Muskelatrophien an den Musculi lumbricales und interossei bestanden. Es wurde hier 0,4 Salvarsan in neutraler Lösung injiziert. Nach 7 Stunden plötzliches Auftreten von Atembeschwerden; eine Stunde darauf Tod unter den Erscheinungen von Zwerchfellähmung. Die mikroskopische Untersuchung ergab ausser den üblichen Tabes-

veränderungen und einer syphilitischen Aortitis eine frische syphilitische Meningitis im oberen Halsmark, die sich bis zum oberen Brustmark verfolgen liess. Die vorderen Wurzeln des 4. Cervikalsegmentes an der Stelle des Austritts der Wurzelfasern des N-Phrenicus waren stark infiltriert. An diesem Nerven fand sich eine weitgehende Degeneration, die vor der Injektion mit Salvarsan niemals Atemstörungen bewirkt hatte. Westphal meint, dass hier im Bereiche der Phrenicuswurzel im syphilitischen Gewebe Hyperaemie und Oedem aufgetreten sind und dass der dadurch hervorgerufene stärkere Druck zu einer plötzlichen Lähmung der bereits geschädigten Phrenicuswurzeln geführt habe.

Bei den nach Salvarsantherapie zugrunde gegangenen Paralytikern (9 Fälle) handelte es sich entweder um Anfallsparalytiker (Ehlers, Willige), die nach der Salvarsaninjektion in einem apoplektiformen Anfalle starben, um weit vorgeschrittene cachektische Fälle (Martius, Neuhaus), oder um Kombination von Dementia paralytica mit Aortis syphilitica (Martius, Pick), mit Pyelonephritis (Neuhaus), und schliesslich mit schweren Herzveränderungen (Jörgensen, Neuhaus).

Aus den angeführten Fällen mit toxischen Nebenerscheinungen und ungünstigem Ausgang nach Salvarsaninjektion können wir einige Contraindikationen der Salvarsankur herleiten. Wir sehen, dass in erster Linie Fälle mit geschädigtem Gefässsystem, sei es einer Aortitis syphilitica oder Coronarsklerose, durch Salvarsan ungünstig beeinflusst werden. Die Kombination der Tabes mit Gefässleiden, besonders mit Aortenerkrankung, stellt in Anbetracht der Aetiologie kei-

nen seltenen Befund dar. Rogge und Müller beobachteten auf der Strümpellschen Klinik in über ⅓ der Tabeszugänge im Wintersemester 1905/6 deutliche Kennzeichen einer organischen Herz- oder Gefässerkrankung. In all solchen Fällen muss von einer Salvarsanbehandlung abgesehen werden.

Eine weitere Contraindikation geben Nierenkrankheiten ab. Dass das Salvarsan auf die Niere einwirkt, geht aus zahlreichen Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Salvarsans durch den Harn mit Deutlichkeit hervor (Abelin, Fischer und Hoppe, Bornstein, Greven). Nach Bornstein finden sich noch nach Monaten erhebliche Arsenmengen im Körper vor, besonders in der Niere und Leber. So fanden sich bei einem Manne, der 14 Tage nach einer intramuskulären Injektion starb, in den Nieren noch 3,1 mg As_2O_3. Dass unter solchen Verhältnissen eine direkte Schädigung der Niere stattfinden kann, liegt auf der Hand. Tatsächlich werden auch vorübergehende Albuminurien nach Salvarsaninjektion beobachtet (Alt, Treupel, Werther u. a.). So hat Werther nach intravenöser Injektion 0,25 Salvarsan bei einem 17jährigen Mädchen eine akute haemorrhagische Nephritis eintreten sehen. Weiler und Martius berichten ebenfalls über Nephritiden nach Salvarsan.

Andererseits wird von einigen Autoren auf ein Schwinden der Albuminurie bezw. Nephritis nach Salvarsan aufmerksam gemacht. In den hierher gehörigen Fällen waren die renalen Störungen wohl stets syphilitischen Ursprungs (Marcus, Neuhaus).

Dass in vorgeschrittenen Stadien der Tabes und Paralyse, wo wir ausgedehnte Degenerationen des Nervengewebes finden, von der Salvarsanbehandlung

nichts mehr zu erwarten ist, dass im Gegenteil Salvarsaninjektionen in solchen Fällen direkt schädliche Wirkung entfalten und lebensgefährlich werden können, wurde schon früher erörtert.

Ueberblicken wir die gesamte Salvarsanliteratur, so finden wir nun einen einzigen Fall, bei dem nach Salvarsaninjektion eine deutliche Regeneration eines durch luetischen Caries zerstörten Knochens durch Röntgenbilder verfolgt und sichergestellt werden konnte (Therstappen). Eine Regeneration von Nervengewebe ist schon a priori nicht zu erwarten, da das centrale Nervensystem überhaupt nicht oder nur in ganz geringem Grade regenerationsfähig ist.

Was speziell die Dementia paralytica betrifft, so geben ausser den genannten Erscheinungen noch die paralytischen Anfälle eine absolute Contraindikation zur Einleitung einer Salvarsankur. Es liegen zahlreiche Beispiele vor, wo bei Anfallsparalytikern der Zustand nach Salvarsankur ernstlich verschlimmert, die Anfälle häufiger, ja sogar einige Todesfälle im paralytischen Anfalle beobachtet wurden. (Ehlers, Willige u. a.) Das Salvarsan scheint also einen Reiz auf die Hirnrinde auszuüben. Das ersehen wir einmal aus der Verschlimmerung bei Anfallsparalytikern nach Salvarsanbehandlung und andererseits auch aus den Reizerscheinungen (epileptiformen Anfällen), die bei Syphilitikern nach Salvarsan beobachtet werden (Gilbert, Spiethoff).

Es muss demnach in jedem Falle von Dementia paralytica und Tabes dorsalis eine eingehende und sorgfältige Untersuchung der Salvarsankur vorausgehen, durch welche festzustellen und zu prüfen ist, ob in dem gegebenen Falle Bedingungen für eine Salvarsanbehandlung gegeben sind, oder ob Kontraindikationen in obigem Sinne vorliegen. Wenn jeder

Fall von Tabes und Paralyse genau in seiner Eigenart studiert wird, und nur die Anfangsfälle vorsichtig und mit kleinen Dosen von Salvarsan, vielleicht nach der sog. fraktionierten Methode behandelt werden, so dürften mitunter gute Resultate sich erzielen lassen.

Zu versuchen wäre auch eine kombinierte Salvarsan-Quecksilbertherapie, wie sie in letzter Zeit von einigen Therapeuten vorgeschlagen wird (P. Lazarus, Kopp, Nonne). Jedenfalls aber dürften noch Jahre vergehen, bis ein abschliessendes Urteil möglich wird.

Wir glauben, annehmen zu dürfen, dass bei richtiger Indikationsstellung und Anwendungsweise das Salvarsan bei incipienter Tabes dorsalis, vielleicht auch in den allerersten Stadien der Dementia paralytica ein brauchbares Hilfsmittel darstellt, und dass eine weitere klinische Prüfung dieses Mittels jedenfalls in solchen Krankheitsfällen lohnenswert erscheint.

Herrn Professor Dr. Paul Lazarus spreche ich an dieser Stelle für Ueberlassung des Themas und des Falles den Dank aus.

Lebenslauf.

Ich, Tauba Simchowicz-Mendelsburg, am 22. Mai 1883 zu Warschau geboren, mosaischer Konfession, besuchte das Mädchengymnasium zu Warschau, das ich im Jahre 1900 absolvierte. Im Jahre 1907 wurde ich nach bestandener Prüfung in Latein an der Universität Bern immatrikuliert, wo ich 4 Semester studierte, danach studierte ich 2 Semester in Zürich, Michaelis 1909 wurde ich an der Universität Berlin immatrikuliert. Daselbst habe ich im März 1912 das Examen Rigorosum bestanden.